

University of Groningen

Rhodium-catalyzed boronic acid additions

Jagt, Roelof Bauke Christiaan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2006

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Jagt, R. B. C. (2006). *Rhodium-catalyzed boronic acid additions: a combinatorial approach to homogeneous asymmetric catalysis*. s.n.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

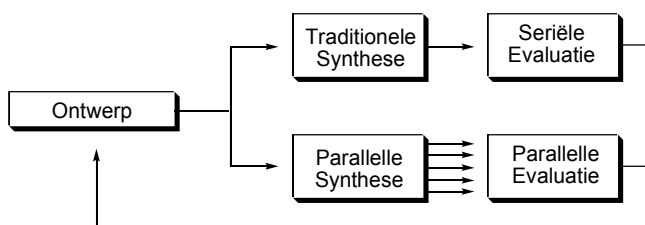
Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

De wisselwerking tussen biologische systemen en synthetische chirale moleculen heeft een enorme invloed op ons dagelijks leven. Toepassingen variëren van geur- en smaakstoffen tot agrochemicaliën en verbindingen met belangrijke farmaceutische eigenschappen. Om deze reden is er binnen de wetenschappelijke gemeenschap een voortdurende interesse in de ontwikkeling van efficiënte methoden voor de synthese van de individuele enantiomeren van chirale verbindingen. Homogene asymmetrische katalyse is hiervoor een aantrekkelijke methode. Relatief kleine hoeveelheden van een chirale katalysator kunnen, in het ideale geval, een grote hoeveelheid enantiomeerzuiver product opleveren. In de afgelopen decennia is er een aanzienlijke vooruitgang geboekt in de ontwikkeling van metaal-gekatalyseerde asymmetrische transformaties, gebaseerd op het gebruik van complexen van (overgangs)metalen en enantiomeerzuivere liganden. Het identificeren van uiterst selectieve asymmetrische katalysatoren is echter tot op heden één van de grootste uitdagingen in de chemie. Dit wordt vooral veroorzaakt door het feit dat kleine variaties in de reactiecondities of in de structuur van een katalysator of substraat een significante verandering van de enantioselectiviteit kunnen veroorzaken. Dit heeft tot gevolg dat voor veel asymmetrische reacties de katalysator geoptimaliseerd moet worden voor elke afzonderlijke substraatklasse. De huidige mechanistische kennis van asymmetrische reacties is doorgaands niet toereikend om een selectieve katalysator te “ontwerpen”.

De directe relatie tussen de ligandstructuur en de chemische en fysische eigenschappen van daarvan afgeleide complexen is een centraal thema in veel takken van de chemie. In essentie brengt het vinden van het juiste ligand voor een asymmetrische reactie dezelfde problemen met zich mee als het vinden van een medicinale verbinding die een bepaalde diastereomere interactie moet aangaan met een specifiek receptoreiwit. Traditioneel werd in de farmaceutische industrie een arbeidsintensief iteratief proces gehanteerd voor de

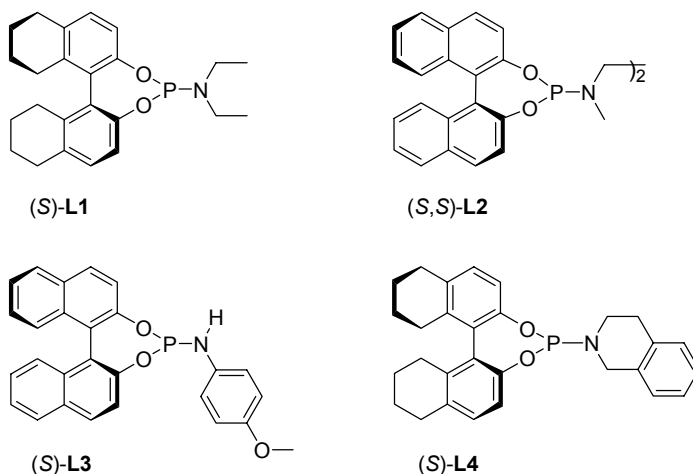
ontwikkeling van nieuwe medicijnen. Honderden tot duizenden organische verbindingen werden één voor één gesynthetiseerd en geëvalueerd om een molecuul met de beoogde biologische activiteit te identificeren. Om sneller op de markt te kunnen reageren met de ontwikkeling van nieuwe medicijnen, en tegemoet te komen aan de politieke en sociale druk om de prijs hiervan drastisch te verlagen, werd in de jaren '90 van de vorige eeuw duidelijk dat er een belangrijke verandering in aanpak nodig was. De zogenaamde “combinatoriële” aanpak werd de nieuwe standaard, waardoor de kosten drastisch konden worden verlaagd. Het basisprincipe dat aan combinatoriële chemie ten grondslag ligt is de parallelle synthese van een bibliotheek van verbindingen, gevolgd door hun parallelle evaluatie. Ook wetenschappers uit andere vakgebieden, zoals de homogene katalyse, beginnen tegenwoordig de kracht van deze aanpak in te zien. In tegenstelling tot de “klassieke” iteratieve seriële benadering kunnen bibliotheken van liganden tegelijkertijd en op systematische wijze worden gemaakt. Gecombineerd met een parallelle evaluatie van de corresponderende metaalkatalysatoren schept dit een enorm potentieel voor de ontwikkeling van nieuwe selectieve katalysatoren (Figuur 1).



Figuur 1 *Seriële en parallelle benaderingen voor synthese en evaluatie van nieuwe verbindingen*

Fosforamidietliganden (Schema 1) zijn door hun relatief eenvoudige bereiding en modulaire opbouw uitermate geschikt voor een combinatoriële benadering. Sinds hun introductie in de enantioselectieve kopergekatalyseerde 1,4-additie van dialkylzink-verbindingen aan enonen heeft deze klasse liganden zich bewezen in een breed scala van andere metaalgekatalyseerde asymmetrische reacties. Onze groep heeft recentelijk laten zien dat fosforamidietliganden ook uiterst efficiënt zijn in de rhodiumgekatalyseerde 1,4-additie van aryl- en alkenylboorzuren aan enonen. Hoewel de enantioselectieve

koper/fosforamidiet-gekatalyseerde 1,4-additie van difenylzinc is beschreven voor 2-cyclohexenon, beperkt de gebrekkige beschikbaarheid van diarylzinkreagentia deze methode aanzienlijk. Arylboorzuren zijn stabiele, goed beschikbare, verbindingen die met veel verschillende functionele groepen kunnen worden gebruikt. Om deze reden vormt de asymmetrische 1,4-additie van arylboorzuren een belangrijke methode voor de vorming van een sp^2 - sp^3 koolstof-koolstof binding, terwijl tegelijkertijd een chiraal centrum wordt geïntroduceerd. Het onderzoek dat in dit proefschrift wordt beschreven, richt zich op de ontwikkeling van nieuwe rhodiumgekatalyseerde additiereacties die leiden tot nuttige chirale producten. Naast het uitbreiden van de 1,4-additie van boorzuren door de introductie van meer uitdagende substraten, beslaat de ontwikkeling van nieuwe, gerelateerde transformaties – zoals de 1,2-additie van boorzuren aan aldehydes, imines en geactiveerde ketonen – een belangrijk deel van deze dissertatie. Hierbij speelt het ontdekken van nieuwe selectieve rhodium/fosforamidiet-katalysatoren door middel van een geautomatiseerde synthese van ligandbibliotheken een centrale rol.

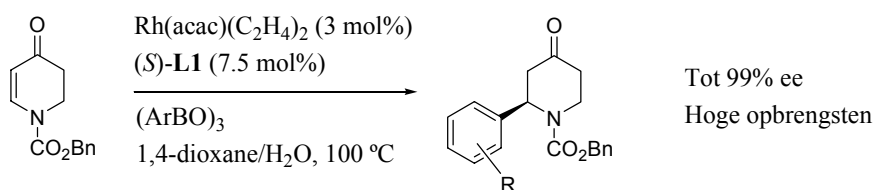


Schema 1 Fosforamidietliganden gebruikt voor de reacties beschreven in dit proefschrift

In Hoofdstuk 1 kan meer gedetailleerde informatie worden gevonden over het belang van chiraliteit, de bereiding van enantiomeerzuivere moleculen en de huidige stand van zaken betreffende asymmetrische geconjugeerde additiereacties, 1,2-addities van aryl-groepen met behulp van organometaalreagentia en ligandbibliotheekbenaderingen in de

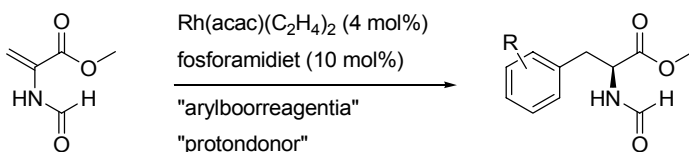
Samenvatting

asymmetrische katalyse. In Hoofdstuk 2 wordt de enantioselectieve synthese van 2-aryl-4-piperidonon door rhodium/fosforamidiet-gekatalyseerde 1,4-additie van arylboroxines aan 2,3-dihydro-4-pyridonen beschreven (Schema 2). Piperidonon zijn belangrijke intermediaren in de bereiding van natuurlijk voorkomende alkaloiden en synthetische farmacoforen. Een keur aan producten met sterisch en electronisch verschillende R-substituenten zijn verkregen in hoge opbrengsten en met uitstekende enantioselectiviteiten tot 99% ee met ligand **L1**.



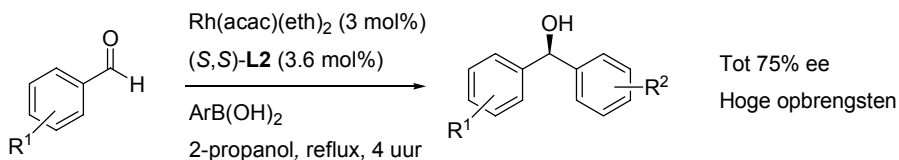
Schema 2 Zeer enantioselectieve synthese van 2-aryl-4-piperidonon

In Hoofdstuk 3 wordt de haalbaarheid onderzocht van een selectieve rhodium/fosforamidiet-gekatalyseerde asymmetrische 1,4-additie van arylborreagentia aan dehydroalanine derivaten (Schema 3). In deze reactie moet de introductie van een arylsubstituent op de β -positie gepaard gaan met een daaropvolgende controle van de chiraliteit van het α -centrum. Hoewel er aanzienlijke vooruitgang is geboekt, blijft de combinatie van hoge enantioselectiviteit en hoge activiteit voor dit systeem tot dusverre uit.



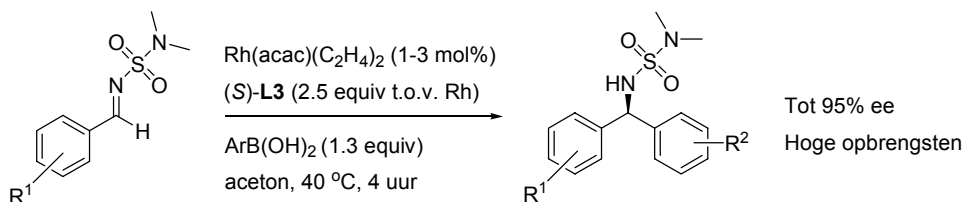
Schema 3 Tandem 1,4-additie/protonering

In Hoofdstuk 4 wordt beschreven hoe een ligandbibliotheek onthult dat fosforamidiet **L2** een effectief chiraal ligand is in de rhodiumgekatalyseerde additie van arylboorzuren aan aldehydes met tot 75% enantioselectiviteit en tot 96% geïsoleerde opbrengst (Schema 4).



Scheme 4 *Enantioselectieve synthese van diarylmethanolen*

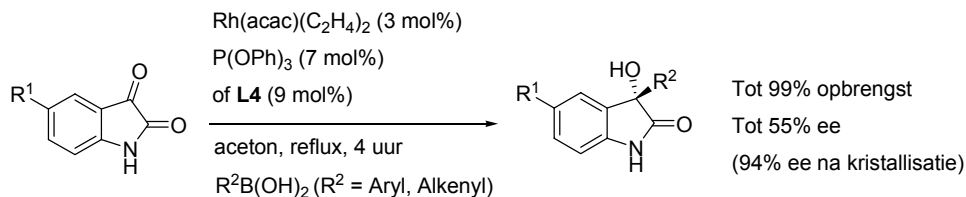
In Hoofdstuk 5 wordt de zeer enantioselectieve rhodium/fosforamidiet-gekatalyseerde additie van arylboorzuren aan *N,N*-dimethylsulfamoyl-beschermde arylalddimines beschreven (Schema 5). Dit hoofdstuk beschrijft ook een nieuwe en zeer efficiënte, magnetronversnelde, ontschermingsmethode. Een ligandbibliotheekbenadering onthulde dat **L3** een effectief ligand is voor deze reactie. De methode levert chirale diarylmethylamines met uitstekende geïsoleerde opbrengsten (tot 98%) en enantioselectiviteiten (tot 95%) met slechts 1 mol% katalysator en 1.3 equivalenten arylboorzuur.



Scheme 5 *Enantioselectieve synthese van N-beschermde diarylmethylamines*

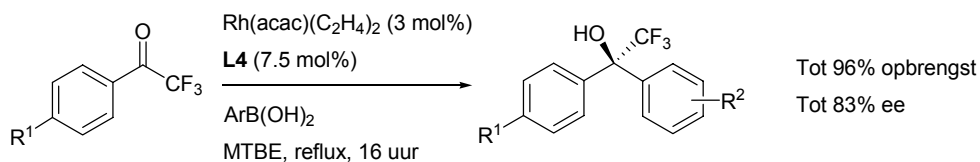
In Hoofdstuk 6 wordt een algemene methode voor de katalytische 1,2-additie van aryl- en alkenylboorzuren op isatinderivaten beschreven met een rhodium/trifenylfosfiet-katalysator (Schema 6). Dankzij deze transformatie was de synthese van een keur aan 3-aryl-3-hydroxyoxindol bouwstenen in hoge opbrengsten mogelijk. Dit is één van de eerste voorbeelden van een rhodiumgekatalyseerde arylering van ketonen. Tevens wordt een enantioselectieve versie van deze reactie met behulp van fosforamidiet liganden gepresenteerd.

Samenvatting



Schema 6 Synthese van 3-aryl- en 3-alkenyl-3-hydroxyoxindolen

Tenslotte, in Hoofdstuk 7, wordt de asymmetrische 1,2-additie van een serie arylboorzuren aan 2,2,2-trifluoroacetofenonen beschreven met behulp van een rhodium/fosforamidiet-katalysator. De producten worden verkregen in hoge geïsoleerde opbrengsten (tot 96%) met een goede enantioselectiviteit (tot 83% ee).



Schema 7 Enantioselectieve synthese van trifluoromethyl-gesubstitueerde tertiaire alcoholen

Concluderend demonstreerd het onderzoek beschreven in deze dissertatie de waarde van een combinatoriële aanpak bij het vinden van het juiste ligand voor een nieuw asymmetrisch katalytisch proces. Een serie nieuwe asymmetrische transformaties is ontwikkeld met een hoge enantioselectiviteit.